

1 29 1  
DIALOG R File 381 DERWENT WPI  
© 2000 Derwent Info Ltd. All rts. reserv.

11146269

WPI App No. 74 198737 197411

Penicillins prepd by acylating 6-apa - in presence of catalytic enzymes  
using free acids

Patent Assignee: ARIES R (ARIE )

Number of Countries: 001 Number of Patents: 001

Patent Family:

Patent No	Kind	Date	Applicat No	Kind	Date	Main IPC	Week
FR 2188618	A	19740222					197411 B

Priority Applications (No Type Date): 72FR-0021319 A 19720614

Abstract (Basic): FR 2188608 A

Penicillins of formula: R-CH<sub>2</sub>-CO- 6-APA (where R is opt. substn)  
benzyl and 6-APA is 6-aminopenicillanic acid are prepd by acylation of  
6-APA in presence of a catalytic enzyme, using the acid R-CH(NH<sub>2</sub>)-CO<sub>2</sub>H,  
instead of the acid halides or anhydrides of known processes, high  
yields are obt'd.

Title Terms: PREPARATION; ACYLATED; PRESENCE; CATALYST; ENZYME; FREE; ACID

Derwent Class: E02

International Patent Class (Additional): C07D-099/00

File Segment: CPI

Manual Codes (CPI/A-N): B02-P

Chemical Fragment Codes (M1):

\*01\* V161 E670 G100 M531 H181 J111 J321 J521 M240 N130 P220 M511 M520  
M540 M720 M412 M902

Chemical Fragment Codes (M2):

\*02\* H1 J1 J6 J5 M282 M210 M231 M240 M311 M332 M321 M340 M343 M370 M391  
E670 G130 M531 H181 J111 J321 J521 N130 P220 M511 M520 M540 M720  
M412 M902

(19)

RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

2.188.608

INSTITUT NATIONAL  
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE

PARIS

(11)

N° de publication :

A utiliser que pour  
le classement et les  
commandes de reproduction.

(21)

N° d'enregistrement national

A utiliser pour les paiements d'annuités,  
les demandes de copies officielles et toutes  
autres correspondances avec l'I.N.P.I.

72.21319

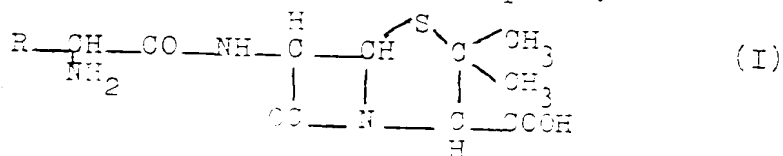
## BREVET D'INVENTION

PREMIÈRE ET UNIQUE  
PUBLICATION

- (22) Date de dépôt ..... 14 juin 1972, à 13 h 17 mn.  
Date de la décision de délivrance ..... 2 janvier 1974.  
(47) Publication de la délivrance ..... B.O.P.I. — «Listes» n. 3 du 18-1-1974.
- (51) Classification internationale (Int. Cl.) C 07 d 99/00.
- (71) Déposant : ARIES Robert, résidant en France.
- (73) Titulaire : *Idem* (71)
- (74) Mandataire :
- (54) Perfectionnements apportés aux procédés de préparation de pénicillines semi-synthétiques.
- (72) Invention de :
- (33) (32) (31) Priorité conventionnelle :

La présente invention est relative à un procédé de préparation de pénicillines semi-synthétiques, c'est-à-dire de pénicillines dérivées de l'acide 6-aminopénicillanique, et plus particulièrement à un procédé de préparation d'amino-arylpénicillines.

Il est connu de préparer les amino-arylpénicillines, qui répondent à la formule générale I ci-après :



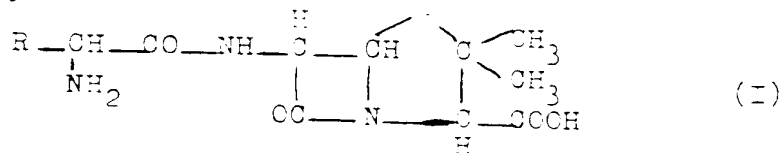
dans laquelle :

R est un radical benzyle substitué ou non, en faisant réagir l'acide 6-amino-pénicillanique soit avec des chlorures d'acides, soit avec des anhydrides d'acides, soit même avec des anhydrides mixtes.

L'inconvénient majeur de tous les procédés précités, qui ont été proposés dans l'Art antérieur, réside dans le fait que les réactions qui ont lieu sont pratiquement toujours incomplètes, en raison principalement de la très grande facilité d'hydrolyse des composés que l'on fait réagir avec l'acide 6-amino-pénicillanique, qui ont été mentionnés plus haut.

La présente invention a pour but de pourvoir à un procédé de préparation de pénicillines semi-synthétiques dérivées de l'acide 6-aminopénicillanique, d'amino-arylpénicillines, en particulier, qui répond mieux aux nécessités de la pratique que les procédés visant au même but antérieurement connus, notamment en ce qu'il pallie les inconvénients de ces derniers, en particulier par la possibilité qu'il donne de partir de matières premières qui ne s'hydrolysent pas facilement, et par les rendements pratiquement quantitatifs qu'il permet d'obtenir.

La présente invention a pour objet un procédé de préparation de pénicillines semi-synthétiques, notamment de pénicillines dérivées de l'acide 6-aminopénicillanique, et plus particulièrement d'amino-arylpénicillines qui répondent à la formule générale I ci-après :



dans laquelle :

R est un radical benzyle substitué ou non, lequel procédé est caractérisé en ce que l'on fait réagir sur l'acide 6-aminopénicillanique un acide, en présence d'un catalyseur biologique constitué par ou contenant des enzymes, pour réaliser l'acétylation de l'acide 6-aminopénicillanique.

Suivant un mode de réalisation préféré du procédé qui fait l'objet de la présente invention, le catalyseur biologique mis en oeuvre est constitué par ou contient des enzymes choisies dans le groupe des enzymes spécifiques d'acétylation.

Suivant une disposition avantageuse de ce mode de réalisation, l'on met en oeuvre des enzymes qui se trouvent à l'état pur.

Suivant une autre disposition avantageuse de ce mode de réalisation, l'on met en oeuvre des enzymes qui se trouvent à l'état purifié.

Suivant une troisième disposition avantageuse de ce mode de réalisation, l'on met en oeuvre des enzymes qui se trouvent à l'état brut.

Suivant une quatrième disposition avantageuse de ce mode de réalisation, l'on met en oeuvre des enzymes qui se trouvent sous la forme d'un extrait enzymatique brut.

Selon un autre mode de réalisation préféré du procédé qui fait l'objet de la présente invention, la réaction d'acétylation en présence d'un catalyseur enzymatique, conforme à la présente invention, s'opère dans des conditions de pH rigoureusement contrôlées.

Le procédé qui fait l'objet de l'invention présente l'avantage important de partir d'un acide, et non de chlorures ou d'anhydrides d'acides, comme le proposent les procédés de l'Art antérieur.

Le procédé qui fait l'objet de la présente invention présente en outre l'avantage de donner lieu à des rendements qui sont pratiquement quantitatifs.

Un autre avantage du procédé qui fait l'objet de la présente invention réside dans le fait que l'on peut mettre en oeuvre un extrait enzymatique brut, ce qui est particulièrement intéressant à l'échelle industrielle.

La réaction doit être effectuée dans des conditions de pH rigoureusement contrôlées car, outre le fait que les enzymes

exercent généralement leur action dans une gamme de pH assez étroite, une seule et même enzyme peut orienter la réaction en sens contraire (dans le cas présent dans le sens d'une désacétylation) selon la gamme de pH choisie.

5 Lorsque la réaction objet de la présente invention est terminée, l'on isole le cas échéant (par centrifugation ou par filtration) l'extrait enzymatique insoluble, puis l'on procède à l'extraction de l'amino-aryl-pénicilline qui s'est formée, en mettant en oeuvre des moyens classiques, connus en eux-mêmes.

10 Outre les dispositions qui précèdent, l'invention comprend encore d'autres dispositions, qui ressortent de la description qui va suivre.

La présente invention vise particulièrement les procédés de préparation de pénicillines semi-synthétiques, notamment de  
15 pénicillines dérivées de l'acide 6-amino-pénicillanique, et plus particulièrement d'amino-aryl-pénicillines, conformes aux dispositions qui précèdent, ainsi que les moyens, appareillages et installations propres à la mise en oeuvre de ces procédés.

L'invention pourra être mieux comprise à l'aide du complément de description qui va suivre, qui se réfère à des exemples de mise en oeuvre du procédé objet de la présente invention.

Il doit être bien entendu, toutefois, que les exemples décrits dans ce qui va suivre, sont donnés uniquement à titre d'illustration de l'objet de l'invention, dont ils ne constituent ce-  
25 pendant en aucune manière une limitation.

#### EXEMPLE 1

On dissout 216,28 g (soit une Mol/g) d'acide 6-Amino-pénicillanique dans 6 litres d'eau contenant 15% d'acétone. On ajoute  
30 ensuite, lentement et sous agitation, 151,16 g (soit une Mol/g) d'acide -amino phénylacétique ( - phénylglycine), tout en maintenant le pH du milieu réactionnel entre 5,5 et 6,5, par addition d'une amine. On ajoute alors 50 mg d'un extrait brut de poudre enzymatique obtenu à partir de foie de pigeon (tel que  
35 décrit par Sidney P. Colowick et Nathan O. Kaplan dans "Methods in Enzymology" (1955) Vol. 1 pages 608 et suivantes). On maintient la température entre 28 et 32° C ; la réaction d'acétylation est complète au bout de quelques heures.

L'on isole la benzyl-pénicilline obtenue de la sorte, à la  
40 manière usuelle.

EXEMPLE 2

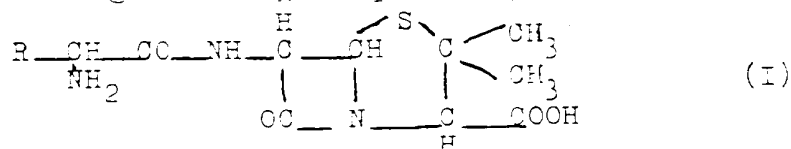
5 On dissout 512,56 g d'acide 6-aminopénicillanique dans 15 litres d'eau saturée de butanol (environ 9%). On ajoute ensuite lentement et sous agitation, 302,32 g d'acide  $\alpha$ -amino-phénylacé-  
10 tique et on ajuste le pH du milieu réactionnel entre 7 et 8 par addition d'une amine.

On ajoute ensuite 10 g de cellules microbiennes lavées et centrifugées à partir d'un bouillon de culture de *Clostridium* Klugveri ATCC 12989. On maintient la température aux environs de  
15 25-30° C. En présence d'un activateur tel que l'azide de sodium (quelques milligrammes suffisent), la réaction d'acétylation est très rapide et ne dépasse pas 2 à 3 heures.

Il résulte de la description qui précède que, quels que  
15 soient les modes de mise en oeuvre et de réalisation adoptés, l'on obtient des procédés de préparation de pénicillines semi-synthétiques qui présentent par rapport aux procédés visant au même but antérieurement connus, des avantages importants dont certains ont déjà été mentionnés plus haut.

20 Ainsi que cela ressort de ce qui précède, l'invention ne se limite nullement à ceux de ses modes de mise en oeuvre et de réalisation qui viennent d'être décrits de façon plus explicite ; elle en embrasse au contraire toutes les variantes qui peuvent venir à l'esprit du technicien en la matière, sans s'écarter du cadre ni de la portée de la présente invention.

1°/ Procédé de préparation de pénicillines semi-synthétiques, notamment de pénicillines dérivées de l'acide 6-amino-pénicillanique, et plus particulièrement d'amino-aryl-pénicillines qui répondent à la formule générale I ci-après :



dans laquelle :

R est un radical benzyle substitué ou non, lequel procédé est caractérisé en ce que l'on fait réagir sur l'acide 6-aminopénicillanique, un acide, en présence d'un catalyseur biologique constitué par ou contenant des enzymes, pour réaliser l'acétylation de l'acide 6-amino-pénicillanique.

2°/ Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce que le catalyseur biologique mis en oeuvre est constitué par ou contient des enzymes choisies dans le groupe des enzymes spécifiques d'acétylation.

3°/ Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 et 2, caractérisé en ce que l'on met en oeuvre des enzymes qui se trouvent à l'état pur.

4°/ Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 et 2, caractérisé en ce que l'on met en oeuvre des enzymes qui se trouvent à l'état purifié.

5°/ Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 et 2, caractérisé en ce que l'on met en oeuvre des enzymes qui se trouvent à l'état brut.

6°/ Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 et 2, caractérisé en ce que l'on met en oeuvre des enzymes qui se trouvent sous la forme d'un extrait enzymatique brut.

7°/ Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 6, caractérisé en ce que la réaction d'acétylation en présence d'un catalyseur enzymatique, conforme à la présente invention, s'opère dans des conditions de pH rigoureusement contrôlées.